

オプジーボ点滴静注 20mg、オプジーボ点滴静注 100mg、

オプジーボ点滴静注 240mg に係る

医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は小野薬品工業株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

**オプジーボ点滴静注 20mg、オプジーボ点滴静注 100mg、オプジーボ点滴静注 240mg に係る
 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	オプジーボ点滴静注20mg、 100mg、240mg	有効成分	ニボルマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月	令和2年10月		

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】		頁	【重要な潜在的リスク】	頁	
間質性肺疾患	6	重度の皮膚障害	18	過度の免疫反応	25
重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症	7	静脈血栓塞栓症	19	胎児毒性	27
		Infusion reaction	20	心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）	27
大腸炎、小腸炎、重度の下痢	9	重篤な血液障害	21		
1型糖尿病	10	血球貪食症候群	22	赤芽球癆	28
肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎	11	結核	23	腫瘍出血	29
		膵炎	24	瘻孔	30
内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）	13	臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用	25	本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加「造血器腫瘍」	31
神経障害	14				
腎障害	15				
脳炎	17			【重要な不足情報】	頁
				該当なし	32
1.2. 有効性に関する検討事項				頁	
使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性	33	使用実態下での再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者における有効性	33	33	
使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における有効性	33	使用実態下での再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者における有効性	33	33	
使用実態下での根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者における有効性	33	使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性	33	34	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要			頁
通常の医薬品安全性監視活動	35	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験	47
追加の医薬品安全性監視活動		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験	47
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	35	化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	48
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	36	進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	48
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	38	2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	49
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	40	進行性又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	49
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	42	フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	50
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象としたIPIとの併用による特定使用成績調査	43	フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（2）	50
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象としたIPIとの併用による特定使用成績調査	44	標準治療に不応又は不耐の食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	51
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査	46		
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要			頁
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	52	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験	52
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	52	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験	52
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	52	化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	52
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	52	進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	52
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	52	2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	52

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要			頁
通常のリスク最小化活動	53	医療従事者向け資材（適正使用ガイド単剤療法版・併用療法版）の作成・提供（単剤療法版：悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、食道癌、併用療法版：悪性黒色腫、腎細胞癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌）	53
追加のリスク最小化活動		患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成・提供	53

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

令和2年10月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府中央区久太郎町一丁目8番2号

氏名：小野薬品工業株式会社
代表取締役社長 相良 暁 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014年7月4日	薬効分類	87429
再審査期間	1. 10年 2. 5年10カ月 3. 2016年8月26日 ～2021年10月16日 4. 2016年12月2日 ～2026年12月1日 5. 2017年3月24日 ～2021年10月16日 6. 2017年9月22日 ～2021年10月16日 7. 10年 8. 2020年2月21日 ～2021年10月16日 9. 2020年2月21日 ～2021年10月16日	承認番号	① 22600AMX00768000 ② 22600AMX00769000 ③ 23000AMX00812000
国際誕生日	2014年7月4日		
販売名	① オブジーボ点滴静注20mg ② オブジーボ点滴静注100mg ③ オブジーボ点滴静注240mg		
有効成分	ニボルマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	① 1バイアル（2mL）中にニボルマブ 20mg を含有する注射剤 ② 1バイアル（10mL）中にニボルマブ 100mg を含有する注射剤		

	<p>③ 1バイアル (24mL) 中にニボルマブ 240mg を含有する注射剤</p>
<p>用法及び用量</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性黒色腫 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 3. <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌</u> 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 <u>イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</u> 4. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
<p>効能又は効果</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性黒色腫 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 6. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

	<p>7. がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</p> <p>8. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌</p> <p>9. がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌</p>
承認条件	<p>1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（上記効能又は効果の1～5。ただし、1については、根治切除不能な悪性黒色腫のみが対象）</p>
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2014年7月4日承認：根治切除不能な悪性黒色腫 ・ 2015年12月17日承認事項一部変更承認：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 2016年2月29日承認事項一部変更承認：根治切除不能な悪性黒色腫の用法及び用量の変更 ・ 2016年8月26日承認事項一部変更承認：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ・ 2016年12月2日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ・ 2017年3月24日承認事項一部変更承認：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ・ 2017年9月22日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ・ 2018年5月25日承認事項一部変更承認：根治切除不能な悪性黒色腫の用法及び用量の変更 ・ 2018年8月21日承認事項一部変更承認：悪性黒色腫の効能又は効果、用法及び用量の変更 ・ 2018年8月21日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ・ 2018年8月21日承認事項一部変更承認：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の用法及び用量の変更 ・ 2018年8月21日承認事項一部変更承認：既承認のがん腫の用法及び用量の変更 ・ 2018年9月21日剤形追加に係る製造販売承認：オプジーボ点滴静注240mg ・ 2020年2月21日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2020年2月21日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌 ・ 2020年9月25日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌の用法及び用量の変更 ・ 2020年9月25日承認事項一部変更承認：既承認のがん腫の用法及び用量の追加
--	---

変更の履歴	
前回提出日：2020年6月26日	
変更内容の概要：	<ol style="list-style-type: none"> 1. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌の用法及び用量に関する承認事項一部変更承認に基づく内容を追加した（品目の概要、1.1 安全性検討事項、4. リスク最小化計画の概要、5.3 リスク最小化計画の一覧）。 2. 既承認のがん腫の用法及び用量の追加に基づく内容を追加した（品目の概要）。 3. 悪性胸膜中皮腫に関する一般使用成績調査の実施計画書及び調査票を変更した。 4. 本剤とイピリムマブの併用療法に関する医療従事者向け資材（適正使用ガイド）について、がん腫統合版として一冊に統合するとともに、当該承認事項一部変更承認に係る内容を追記した。 5. 1.1 安全性検討事項の「重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症」、「1型糖尿病」及び「腎障害」において、通常のリスク最小化活動の記載に、添付文書の「重要な基本的注意」を追加した。 6. 胃癌に関する使用成績調査に関する内容を変更した（1.2 有効性に関する検討事項、2. 医薬品安全性監視計画の概要、3. 有効性に関する調査・試験の計画に関する概要、5.1 医薬品安全性監視計画の一覧、5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧）。
変更理由：	<ol style="list-style-type: none"> 1. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌の用法及び用量に関する承認事項一部変更承認のため。 2. 既承認のがん腫の用法及び用量の追加に関する承認事項一部変更承認のため。 3. 登録期間及び調査期間延長のため。また、既承認のがん腫の用法及び用量の追加に関する承認事項一部変更承認のため。 4. 本剤とイピリムマブの併用療法に関する医療従事者向け資材（適正使用ガイド）について、悪性黒色腫、腎細胞癌及び高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸

癌のがん腫統合版として一冊に統合することとしたため。

5. 記載整備のため。
6. 胃癌に関する使用成績調査が終了したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
間質性肺疾患	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での国内臨床試験（ONO-4538-02、ONO-4538-08、ONO-4538-05、ONO-4538-06、ONO-4538-15 及び ONO-4538-41）、日本人を含む国際共同臨床試験（ONO-4538-03、ONO-4538-11、ONO-4538-12、ONO-4538-21 及び ONO-4538-24）及び海外臨床試験（CA209037、CA209066、CA209017、CA209057、CA209205 及び CA209142）（以下、併合データ）において、本剤における間質性肺疾患の副作用が 3.1%（88/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.7%（21/2883 例）、重篤例が 1.5%（43/2883 例）に認められた。なお、死亡は 3 例に認められた。</p> <p>本剤とイピリムマブ（以下、IPI）との併用による国内臨床試験（ONO-4538-17）、海外臨床試験（CA209067 及び CA209142）及び日本人を含む国際共同臨床試験（ONO-4538-16）（以下、IPI 併用の併合データ）において、併用療法における間質性肺疾患の副作用が <u>6.5%</u>（<u>66/1009</u> 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 1.0%（<u>10/1009</u> 例）、重篤例が <u>2.7%</u>（<u>27/1009</u> 例）に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>〔本剤での国内臨床試験、日本人を含む国際共同臨床試験及び海外臨床試験〕</p> <p>ONO-4538-02 及び ONO-4538-08：悪性黒色腫患者を対象とした国内臨床試験</p> <p>CA209037 及び CA209066：悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験</p> <p>ONO-4538-05 及び ONO-4538-06：非小細胞肺癌患者を対象とした国内臨床試験</p> <p>CA209017 及び CA209057：非小細胞肺癌患者を対象とした海外臨床試験</p> <p>ONO-4538-15：古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内臨床試験</p> <p>CA209205：古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外臨床試験</p> <p>ONO-4538-03：腎細胞癌患者を対象とした国際共同臨床試験</p> <p>ONO-4538-11：頭頸部癌患者を対象とした国際共同臨床試験</p> <p>ONO-4538-12：胃癌患者を対象とした国際共同臨床試験</p> <p>ONO-4538-21：悪性黒色腫患者を対象とした国際共同臨床試験</p> <p>ONO-4538-41：悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内臨床試験</p> <p>CA209142：結腸・直腸癌患者を対象とした海外臨床試験</p> <p>ONO-4538-24：食道癌患者を対象とした国際共同臨床試験</p> <p>〔本剤と IPI との併用による臨床試験〕</p>

	<p>ONO-4538-17：悪性黒色腫患者を対象とした国内臨床試験</p> <p>CA209067：悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験</p> <p>CA209142：結腸・直腸癌患者を対象とした海外臨床試験</p> <p>ONO-4538-16：腎細胞癌患者を対象とした国際共同臨床試験</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における間質性肺疾患の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の間質性肺疾患に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	<p>本剤での併合データにおいて、本剤における筋炎及び横紋筋融解症の副作用が 0.1% (2/2883 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.03% (1/2883 例)、重篤例が 0.03% (1/2883 例) に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における重症筋無力症、心筋炎、筋炎及び横紋筋融解症の副作用が 0.9% (9/1009 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.5% (5/1009 例)、重篤例が 0.4% (4/1009 例) に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、重篤な重症筋無力症及び筋炎の副作用が関連事象も含めて 6 例 (2015 年 7 月 31 日時点) 報告されており、心筋炎及び横紋筋融解症は、それぞれ、6 例及び 4 例 (2016 年 8 月 26 日時点) 報告されている。また、重症筋無力症及び心筋炎により死亡に至った症例も認められている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重症筋無力症及び筋炎のみ重点調査項目として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重症筋無力症、心筋炎、筋炎及び横紋筋融解症の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>重要な基本的注意</u>」、「<u>重大な副作用</u>」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の重症筋無力症、心筋炎、筋炎及び横紋筋融解症に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
大腸炎、小腸炎、重度の下痢	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における大腸炎、小腸炎、下痢等の副作用が 13.3%（383/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 1.3%（38/2883 例）、重篤例が 0.9%（27/2883 例）に認められた。なお、死亡は 2 例に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における大腸炎、小腸炎、下痢等の副作用が 34.6%（349/1009 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 8.1%（82/1009 例）、重篤例が 9.3%（94/1009 例）に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、単独投与で Grade 3 以上の大腸炎、下痢等の副作用が 5 例（2015 年 7 月 31 日時点）、小腸炎の副作用が 8 例（2019 年 2 月 26 日時点）報告されている。また、穿孔、イレウス関連事象の既往歴が無い単独投与症例で、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が各々 22 例及び 24 例（2019 年 2 月 26 日時点）報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（大腸炎、重度の下痢のみ重点調査項目として設定）（大腸炎、重度の下痢のみ安全性検討事項として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（大腸炎、重度の下痢のみ重点調査項目として設定）（大腸炎、重度の下痢のみ安全性検討事項として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（大腸炎、重度の下痢のみ重点調査項目として設定）（大腸炎、重度の下痢のみ安全性検討事項として設定）

	<p>4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）</p> <p>5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（大腸炎、重度の下痢のみ重点調査項目として設定）（大腸炎、重度の下痢のみ安全性検討事項として設定）</p> <p>6. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査</p> <p>7. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における大腸炎、小腸炎、重度の下痢の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため（1～5）。</p> <p>IPI との併用における副作用発現状況を把握し、発現時の薬剤の使用状況や当該事象に対する対処法について検討するため（6及び7）。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の大腸炎、小腸炎、重度の下痢に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
1 型糖尿病	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における 1 型糖尿病の副作用が 0.2%（7/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.2%（7/2883 例）、重篤例が 0.2%（7/2883 例）に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における 1 型糖尿病の副作用が <u>0.5%</u>（5/1009 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.4%（4/1009 例）、重篤例が 0.3%（3/1009 例）に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、劇症 1 型糖尿病を含む重篤な 1 型糖尿病の副作用が 5 例（2015 年 10 月 31 日時点）報告されている。なお、この事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p>

	<p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における1型糖尿病の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>重要な基本的注意</u>」、「<u>重大な副作用</u>」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の1型糖尿病に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</p>

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における肝機能障害、肝炎の副作用が 6.5% (186/2883 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が 1.8% (53/2883 例)、重篤例が 0.7% (20/2883 例) に認められた。なお、死亡は2例に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における肝機能障害、肝炎の副作用が <u>23.6%</u> (<u>238/1009</u> 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が <u>12.2%</u> (<u>123/1009</u> 例)、重篤例が <u>5.8%</u> (<u>59/1009</u> 例) に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、硬化性胆管炎が関連事象も含めて 10 例 (2017 年 5 月 22 日時点)、肝不全が関連事象も含めて 17 例 (2018 年 11 月 30 日時点) 報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査 (全例調査) (肝機能障害のみ重点調査項目として設定) 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (肝機能障害のみ重点調査項目として設定) 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (肝機能障害のみ重点調査項目として設定) 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査 (全例調査) (肝機能障害のみ重点調査項目として設定) 6. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査 7. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため (1～5)。</p> <p>IPI との併用における副作用発現状況を把握し、発現時の薬剤の使用状況や当該事象に対する対処法について検討するため (6 及び 7)。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オブジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における内分泌障害の副作用が 11.1%（320/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.6%（16/2883 例）、重篤例が 0.7%（21/2883 例）に認められた。甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎等）の副作用は 10.3%（296/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.2%（5/2883 例）、重篤例が 0.3%（8/2883 例）に認められた。下垂体機能障害の副作用は 2.6%（75/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.3%（9/2883 例）、重篤例は 0.3%（9/2883 例）に認められた。副腎障害の副作用は 0.6%（17/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.2%（6/2883 例）、重篤例は 0.2%（6/2883 例）に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における内分泌障害の副作用が <u>30.8%</u>（<u>311/1009</u> 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が <u>5.8%</u>（<u>59/1009</u> 例）、重篤例が <u>6.8%</u>（<u>69/1009</u> 例）に認められた。甲状腺機能障害の副作用が <u>26.3%</u>（<u>265/1009</u> 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が <u>1.3%</u>（<u>13/1009</u> 例）、重篤例が <u>2.1%</u>（<u>21/1009</u> 例）に認められた。下垂体機能障害の副作用は <u>8.4%</u>（<u>85/1009</u> 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は <u>3.0%</u>（<u>30/1009</u> 例）、重篤例が <u>3.0%</u>（<u>30/1009</u> 例）に認められた。副腎障害の副作用は 5.2%（<u>52/1009</u> 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は <u>2.2%</u>（<u>22/1009</u> 例）、重篤例が 2.1%（<u>21/1009</u> 例）に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、Grade 4 以上又はコルチゾールが 4.0 μg/dL 未満を呈した下垂体機能障害が関連事象も含めて 80 例（2018 年 11 月 7 日時点）報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（甲状腺機能障害、副腎障害のみ重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（甲状腺機能障害、副腎障害のみ重点調査項目として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（甲状腺機能障害、副腎障害のみ重点調査項目として設定） 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（甲状腺機能障害、副腎障害のみ重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における内分泌障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オブジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の内分泌障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>神経障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における神経障害（末梢性ニューロパチー、味覚異常、浮動性めまい等）の副作用が 10.6%（306/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.5%（13/2883 例）、重篤例が 0.3%（10/2883 例）に認められた。</p>

	<p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における神経障害の副作用が <u>24.5%</u> (<u>247/1009</u> 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が <u>2.5%</u> (<u>25/1009</u> 例)、重篤例が <u>1.8%</u> (<u>18/1009</u> 例) に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における神経障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の神経障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
腎障害	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	<p>本剤での併合データにおいて、本剤における腎障害（腎不全、尿細管間質性腎炎及び糸球体腎炎等）の副作用が 2.4%（68/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.3%（10/2883 例）、重篤例が 0.3%（10/2883 例）に認められた。なお、死亡は 1 例に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における腎障害の副作用が 7.1%（72/1009 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 1.3%（13/1009 例）、重篤例が 1.8%（18/1009 例）に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における腎障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>重要な基本的注意</u>」、「<u>重大な副作用</u>」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p>

	臨床試験及び製造販売後の腎障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
脳炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における脳炎の副作用が 0.03% (1/2883 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.03% (1/2883 例)、重篤例が 0.03% (1/2883 例) に認められた。なお、死亡は1例に認められた。また、海外におけるその他の臨床試験において、本剤における脳炎の副作用は4例に認められ、このうち、死亡は1例 (2015年4月29日時点) に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における脳炎の副作用が <u>0.2% (2/1009例)</u> に認められ、<u>いずれも Grade 3 以上及び重篤であった。</u>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における脳炎の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布

	<p>2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の脳炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重度の皮膚障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における重度の皮膚障害（多形紅斑及びスティーブンス・ジョンソン症候群）の副作用が 0.2%（6/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.1%（2/2883 例）、重篤例が 0.1%（2/2883 例）に認められた。また、海外におけるその他の臨床試験及びコンパッショネートユースプログラムにおいて、本剤における重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症）の副作用が 3 例に認められ、いずれの症例も死亡例であった（2015 年 4 月 29 日時点）。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における重度の皮膚障害（多形紅斑、類天疱瘡及びスティーブンス・ジョンソン症候群）の副作用が <u>0.4%</u>（<u>4/1009</u> 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が <u>0.2%</u>（<u>2/1009</u> 例）、重篤例が <u>0.2%</u>（<u>2/1009</u> 例）に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、重篤な類天疱瘡が 8 例（2017 年 12 月 19 日時点）報告されている。なお、類天疱瘡は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）

	<p>【選択理由】 製造販売後における重度の皮膚障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の重度の皮膚障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>静脈血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における静脈血栓塞栓症の副作用が 0.2%（5/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.1%（2/2883 例）、重篤例が 0.03%（1/2883 例）に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における静脈血栓塞栓症の副作用が <u>0.5%</u>（5/1009 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.1%（1/1009 例）、重篤例が 0.3%（3/1009 例）に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）

	<p>5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における静脈血栓塞栓症の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の静脈血栓塞栓症に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
Infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における Infusion reaction（注入に伴う反応、アナフィラキシーショック等）の副作用が 3.4%（97/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.1%（3/2883 例）、重篤例が 0.3%（10/2883 例）に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における Infusion reaction の副作用が 3.9%（39/1009 例）に認められ、このうち重篤例が 0.1%（1/1009 例）に認められた。Grade 3 以上は認められなかった。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）

	<p>4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）</p> <p>5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における Infusion reaction の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】 製造販売後の Infusion reaction に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重篤な血液障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後において、重篤な血液障害として免疫性血小板減少性紫斑病が関連事象も含めて5例（2016年8月19日時点）、溶血性貧血が関連事象も含めて16例（2018年10月23日時点）、無顆粒球症が関連事象も含めて26例（2018年10月23日時点）報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（免疫性血小板減少性紫斑病のみ重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血のみ安全性検討事項として設定）

	<p>3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） （免疫性血小板減少性紫斑病のみ重点調査項目として設定）（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血のみ安全性検討事項として設定）</p> <p>4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）</p> <p>5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（免疫性血小板減少性紫斑病のみ重点調査項目として設定）（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血のみ安全性検討事項として設定）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における重篤な血液障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】 製造販売後の重篤な血液障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>血球貪食症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後において、血球貪食症候群が関連事象も含めて10例（2018年10月23日時点）報告されている。なお、この事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。 以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）

	<p>2. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における血球貪食症候群の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】 製造販売後の血球貪食症候群に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
結核	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後において、結核が 10 例（2019 年 2 月 13 日時点）報告されていること、また、非臨床試験において野生型マウスと比較して PD-1 ノックアウトマウスでは結核菌に感染させた場合に生存率が低下したとの報告があること等から、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】 製造販売後における結核の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発

	<p>現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（オブジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の結核に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>膝炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における膝炎の副作用が 0.3%（8/2883 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.1%（3/2883 例）、重篤例が 0.03%（1/2883 例）に認められた。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における膝炎の副作用が 1.1%（<u>11/1009</u> 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が <u>0.4%</u>（<u>4/1009</u> 例）、重篤例が <u>0.4%</u>（<u>4/1009</u> 例）に認められた。</p> <p>なお、本剤での併合データ及び本剤と IPI 併用の併合データ以外の国内外の臨床試験並びに製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない死亡に至った膝炎が 8 例（国内外の臨床試験及び海外製造販売後：2019 年 10 月 28 日時点、国内製造販売後：2019 年 10 月 29 日時点）認められている。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における膝炎の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動

	<p>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p>2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布</p> <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の肺炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験及び製造販売後において、移植臓器に対する拒絶反応が 12 例（2017 年 3 月 22 日時点）、移植片対宿主病が 34 例（2017 年 6 月 8 日時点）報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 人口比に対する国内の臓器移植数は、海外と比較して少なく、本剤の投与対象となる患者は限定的であると考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】 製造販売後の臓器移植拒絶反応等に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
過度の免疫反応	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における過度の免疫反応に起因することが否定できない副作用が 27.8%（802/2883 例）に認められた。</p>

本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における過度の免疫反応に起因することが否定できない副作用が 53.9% (544/1009 例) に認められた。

なお、重要な特定されたリスク以外の事象としてぶどう膜炎等が認められている。

非臨床試験において、PD-1 を欠損させた各種系統のマウスでは、各々の遺伝的背景に応じて異なる自己免疫疾患関連症状 (BALB/c : 自己抗体の産生を伴う拡張型心筋症の発症、C57BL/6 : 全身性エリテマトーデス様の糸球体腎炎及び関節炎の発症、MRL : 自己抗体の産生を伴う心筋炎の発症及び NOD : 1 型糖尿病の発症促進) を呈し、PD-1 は自己免疫反応の抑制に関与する分子であることが示唆されている¹⁾²⁾。

本剤は各種抗原 (HBsAg、SKMel 及び DNP-Ficoll) を接種したサルの細胞性免疫応答及び液性免疫応答を増強することが示唆されていることから、接種したワクチンに対する過度の免疫応答に基づく症状が発現するおそれがある。

以上より、重要な潜在的リスクとした。

出典 : 1) Okazaki T et al. Trends Immunol 2006;27:195-201.

2) Wang J et al. Int Immunol 2010;22:443-52.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動
 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査 (全例調査)
 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)
 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)
 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)
 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査 (全例調査)

【選択理由】

製造販売後における過度の免疫反応の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意」、「相互作用」、「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動
 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布

	<p>【選択理由】 製造販売後の情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>胎児毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内及び海外の臨床試験並びに製造販売後の使用実態下において胎児毒性に関する当該事象は報告されていない。一方、妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kg の週 2 回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約 6 倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められた。 以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 添付文書にて、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとしており、本剤の妊婦への投与は限定的であると考えている。したがって、追加の医薬品安全性監視活動は不要とし、製造販売後において妊婦に使用された場合は、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集等を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 胎児毒性に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤での併合データにおいて、本剤における心臓障害の副作用が 1.2%（36/2883 例）に認められた。なお、死亡は 1 例に認められた。 既治療の悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（CA209037）では、心臓障害の副作用は本剤群で 2.6%（7/268 例）に認められ、動悸及び頻脈が各 2 例、並びに心嚢液貯留、洞性徐脈、洞性頻脈及び心室性不整脈が各 1 例であった。対照群（化学療法）の 102 例においては心臓障害の副作用は認められておらず、本剤群の心臓障害の副作用の発現率は対照群と比較して高かった。一方、未治療の悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験</p>

	<p>(CA209066) では、心臓障害の副作用は本剤群で 1.5% (3/206 例)、対照群で 5.4% (11/205 例) に認められ、非小細胞肺癌患者を対象とした海外臨床試験 (CA209017 及び CA209057) では、本剤群で 1.7% (7/418 例)、対照群で 1.0% (4/397 例) に認められた。本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における心臓障害の副作用が <u>2.8%</u> (28/1009 例) に認められた。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心臓障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布 2. 患者向け資材 (オプジーボによる治療を受ける方へ) の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の心臓障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
赤芽球瘍	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

	<p>本剤での併合データにおいて、本剤における赤芽球癆の副作用は認められなかった。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における赤芽球癆の副作用は認められなかった。</p> <p>一方、国内製造販売後において、赤芽球癆が3例（2018年10月23日時点）報告されている。</p> <p>また、赤芽球癆は類薬である他の免疫チェックポイント阻害薬においてリスクとされている。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 2. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における赤芽球癆の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動はなし。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動については、本剤との因果関係が明確な赤芽球癆の症例が少数であることから、現時点において添付文書での注意喚起は不要と判断したが、今後の赤芽球癆の発現状況に応じて注意喚起の要否を検討する。 ・ 臨床試験及び製造販売後の赤芽球癆に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
腫瘍出血	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における腫瘍出血の副作用が 0.2%（5/2883 例）に認められた。ただし、本剤による腫瘍出血のリスクは明確でない。</p> <p>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における腫瘍出血の副作用は認められな</p>

	<p><u>かった。</u></p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>腫瘍出血の発現頻度は低いことから、通常の医薬品安全性監視活動により製造販売後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動はなし。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の腫瘍出血に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>瘻孔</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤での併合データにおいて、本剤における瘻孔の副作用が 0.1%（2/2883 例）に認められた。ただし、本剤投与による瘻孔のリスクは明確でない。</p> <p><u>本剤と IPI 併用の併合データにおいて、併用療法における瘻孔の副作用は認められなかった。</u></p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>瘻孔の発現頻度は低いことから、通常の医薬品安全性監視活動により製造販売後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動はなし。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の瘻孔に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>同種造血幹細胞移植に関連する合併症の発現頻度や重症度に及ぼす本剤の影響は明らかとなっていないが、古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外臨床試験（CA209205：2016年2月9日時点及びCA209039：2016年2月8日時点）において、本剤投与後に同種造血幹細胞移植が施行された17例のうち、6例が移植に伴う合併症により死亡に至っている。また、Grade 3以上の急性移植片対宿主病が5例、超急性移植片対宿主病が2例報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加 of リスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】</p>

	臨床試験及び製造販売後の本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍] に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
--	--

重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。
使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。
使用実態下での根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。
使用実態下での再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。
使用実態下での再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由：

	<p>使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。</p>
<p>使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性</p>	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： <u>該当なし</u></p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u></p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の製造販売後における副作用（有害事象）の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行うことを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：製造販売承認日から2021年5月まで（見込み） ・登録期間：製造販売承認日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間※ ※：調査票の収集対象となる登録期間については2017年2月28日で終了 ・観察期間：12カ月間 ・目標症例数：製造販売承認日から販売開始30カ月後までに登録された全症例（推定約1,700例、計画立案時：推定約850例） <p>ただし、上記期間に収集された症例を基にした解析結果を踏まえ、目標症例数の追加を考慮する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施方法：本調査は本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。 ・重点調査項目：間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における重要な特定されたリスクの発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間の根拠 	

	<p>本剤投与による有害事象のうち、本調査の重点調査項目として設定した事象は、国内及び海外臨床試験（ONO-4538-02 及び CA209003）において、その多くが本剤使用開始後 12 カ月以内に発現していることから、本剤の安全性の確認が可能であると考えられる本剤使用開始後 12 カ月を観察期間と設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数の根拠 <p>当初、既治療の悪性黒色腫患者として本剤が投与される新規推定使用患者数は、過去の疫学調査等による年間推定患者数、総患者数、及び年間総発生数の情報から、発売 1 年目 439 例、2 年目及び 3 年目が 273 例であると推定されたことより、登録期間を 30 カ月と設定する場合、上記推定に従い 850 例を対象とした調査が可能であるとした。しかしながら、発売 1 年時点で登録患者が約 1,000 例であることから、上記算出に基づき、発売開始 30 カ月時点で計 1,400 例が登録されると考えられる。また、未治療の悪性黒色腫患者については過去の疫学調査等による年間推定患者数、総患者数、及び年間総発生数の情報から、新たな用法・用量に関する承認日以降、発売開始 30 カ月時点で 300 例が登録されると考えられる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・ 製造販売承認取得後 14 カ月以内に収集された調査票を解析対象（推定 200 例）とした中間の集計解析を行う。早期に医療機関に安全性情報を提供するため。 ・ 最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成・提出する。安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、溶血性貧血</p>

【目的】

本剤の製造販売後における副作用（有害事象）の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行うことを目的とする。

【実施計画】

- ・実施期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から 2020 年 6 月まで（見込み）
- ・登録期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間*

※：調査票の収集対象となる登録期間については 2016 年 3 月 31 日で終了

- ・観察期間：12 カ月間
- ・目標症例数：1,000 例
- ・実施方法：本調査は本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。
- ・重点調査項目：間質性肺疾患、重症筋無力症、筋炎、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）

【実施計画の根拠】

国内臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における重要な特定されたリスクの発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。

・観察期間の根拠

本剤投与による有害事象のうち、本調査の重点調査項目として設定した事象は、国内及び海外臨床試験（ONO-4538-05、ONO-4538-06、CA209063、CA209017 及び CA209057）において、その多くが本剤使用開始後 12 カ月以内に発現していることから、本剤の安全性の確認が可能であると考えられる本剤使用開始後 12 カ月を観察期間と設定した。

・目標症例数の根拠

肺癌患者では肺機能が低下していることが想定され、肺に関する有害事象、特に発現した場合に重症化の可能性がある間質性肺疾患に着目した。非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（実施計画書番号：ONO-4538-05、ONO-4538-06；患者数は各々 35 例及び 76 例）において、間質性肺疾患の副作用発現症例率は 5.7%（2/35 例）及び 5.3%（4/76 例）であった。本調査の間質性肺疾患の副作用発現症例率を 5.5%と仮定した場合、目標症例数を 1,000 例とすると、その 95%信頼区間が 4.17～7.10%となることより、間質性肺疾患の副作用発現症例率に関する検討が可能と考え、1,000 例を目標症例数と設定した。また、探索的に、本剤使用開始前の肺機能に関する臨床所見（胸部画像検査（X 線、CT、MRI 等）の異常所見の有無）及び臨床検査（KL-6、SpO₂ の正常/異常等）等の要因別の検討に加えて、それ以外に調査項目としている患者背景要因（性別、年

	<p>齢、喫煙歴、非小細胞肺癌の病期分類や治療歴、その他の病歴、遺伝子検査) 別や並行して行われている治療の有無 (抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン製剤、併用療法 (手術療法、放射線療法、免疫療法)) 別の検討によるリスク因子の検索も可能になると考える。なお、重点調査項目の有害事象の中で最も低い頻度は 0.2% (1/646 例) となるが、1,000 例で 0.2%の頻度に対する検出力 (少なくとも 1 例以上の発現が認められる確率) は 86.5%であることから、間質性肺疾患以外の重点調査事項も検討可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査開始後 12 カ月以内に収集された調査票を解析対象とした中間の集計解析を行う。早期に医療機関に安全性情報を提供するため。 ・最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成・提出する。安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書 (RMP) の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、過度の免疫反応、心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)、溶血性貧血</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の製造販売後における副作用 (有害事象) の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討し、また、重要な特定されたリスクのうち、特に間質性肺疾患に関する詳細な検討を行うことを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から 2021 年 4 月まで (見込み)

・登録期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間※

※：調査票の収集対象となる登録期間については2017年1月31日で終了

・観察期間：12カ月間

・目標症例数：500例（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者）

・実施方法：本調査は本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。

・重点調査項目：間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）

【実施計画の根拠】

国内臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における重要な特定されたリスクの発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。

・観察期間の根拠

本剤投与による有害事象のうち、本調査の重点調査項目として設定した事象は、国際共同臨床試験（ONO-4538-03）において、その多くが本剤使用開始後12カ月以内に発現していることから、本剤の安全性の確認が可能であると考えられる本剤使用開始後12カ月を観察期間と設定した。

・目標症例数の根拠

発売当初より本剤の他の効能・効果における製造販売後調査の重点調査項目として設定され、特に発現した場合に致死的な転帰をたどる症例が報告されており、添付文書の警告欄において注意喚起している間質性肺疾患に着目した。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（日本人の本剤投与患者数は37例）において、本剤のRMPに重要な特定されたリスクとして記載されている間質性肺疾患の副作用発現症例率は5.4%（2/37例）であった。本調査の間質性肺疾患の副作用発現症例率を5.4%と仮定した場合、目標症例数を500例とすると、その95%信頼区間が3.59～7.76%となることより、間質性肺疾患の副作用発現症例率に関する検討が可能と考え、500例を目標症例数と設定した。また、重点調査項目の有害事象の中で最も低い頻度は0.25%（1/406例）であるが、500例で0.25%の頻度に対する検出力（少なくとも1例以上の発現が認められる確率）は71.39%であることから、間質性肺疾患以外の重点調査事項も検討可能と考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

・調査開始後11カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間の集計解析を行う。早期に医療機関に安全性情報を提供するため。

	<ul style="list-style-type: none"> ・最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成・提出する。安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	--

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）

	<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の製造販売後における副作用（有害事象）の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行うことを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から2022年11月まで（見込み） ・登録期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間* <p style="padding-left: 20px;">※：調査票の収集対象となる登録期間については2019年12月31日で終了</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間：12カ月間 ・目標症例数：250例 ・実施方法：本調査は本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。 ・重点調査項目：間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血
--	---

栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）

【実施計画の根拠】

国内臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における重要な特定されたりスクの発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。

・観察期間の根拠

本剤投与による有害事象のうち、本調査の重点調査項目として設定した事象は、国内及び海外臨床試験（ONO-4538-15、CA209039、CA209205）において、その多くが本剤使用開始後 12 カ月以内に発現していることから、本剤の安全性の確認が可能であると考えられる本剤使用開始後 12 カ月を観察期間と設定した。

・目標症例数の根拠

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15）において本剤が投与された被験者数は 17 例であり、国内にてさらに多くの使用実態下での安全性評価が必要と考えられた。一方で、本剤の再発又は難治性のホジキンリンパ腫に関する開発では、本邦においてオーファン指定を受けており、患者数は限られている。

よって、実施可能性を考慮し、重点調査項目の発現状況が海外臨床試験（CA209205）の結果と大きく異ならないことを確認するために、目標症例数を海外臨床試験

（CA209205）と同規模の 250 例と設定した。なお、海外臨床試験（CA209205）における因果関係の否定できない間質性肺疾患の発現率は 4.12%（10/243 例）であり、本調査を 250 例で実施した場合には、発現率 4.12%の事象を少なくとも 1 例以上検出できる確率は 99.99%以上である。また、重点調査項目の副作用の中で最も低い頻度は 0.41%（1/243 例）であるが、250 例で 0.41%の頻度に対する検出力（少なくとも 1 例以上の発現が認められる確率）は 64.20%であることから、間質性肺疾患以外の重点調査事項も検討可能と考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

・調査開始後 13 カ月以内に収集された調査票を解析対象とした中間の集計解析を行う。早期に医療機関に安全性情報を提供するため。

・最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成・提出する。安全性情報について最終的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

	<ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	--

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）

	<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、溶血性貧血</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の製造販売後における副作用（有害事象）の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から 2021 年 3 月まで（見込み） ・登録期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間* <p style="margin-left: 2em;">※：調査票の収集対象は 2017 年 6 月 30 日までに投与を開始した症例とする</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間：6 カ月間 ・目標症例数：400 例 ・実施方法：本調査は本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。 ・重点調査項目：間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における重要な特定されたリスクの発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間の根拠 <p>本剤投与による有害事象のうち、本調査の重点調査項目として設定した事象は、国際共同臨床試験（ONO-4538-11）において、その多くが本剤使用開始後 6 カ月以内に発現してい</p>
--	---

	<p>ることから、本剤の安全性の確認が可能であると考えられる本剤使用開始後 6 カ月を観察期間と設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数の根拠 <p>頭頸部癌患者を対象とした国際共同臨床試験（ONO-4538-11）において、本剤の RMP に重要な特定されたリスクとして記載されている間質性肺疾患の副作用発現症例率は 2.12%（5/236 例）であった。本調査の間質性肺疾患の副作用発現症例率を 2.12%と仮定した場合、目標症例数を 400 例とすると、その 95%信頼区間が 0.95～4.06%となることより、間質性肺疾患の副作用発現症例率に関する検討が可能と考え、400 例を目標症例数と設定した。また、重点調査項目の有害事象の中で最も低い頻度は 0.42%（1/236 例）であるが、400 例で 0.42%の頻度に対する検出力（少なくとも 1 例以上の発現が認められる確率）は 81.43%であることから、間質性肺疾患以外の重点調査事項も検討可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・ 調査開始後 15 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間の集計解析を行う。早期に医療機関に安全性情報を提供するため。 ・ 最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成・提出する。安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
	<p>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査</p> <p>【安全性検討事項】</p> <p>大腸炎、小腸炎、重度の下痢、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</p> <p>【目的】</p> <p>本邦における根治切除不能な悪性黒色腫の患者に対し、本剤及び IPI を併用した場合の製造販売後における副作用（有害事象）、主に肝機能障害及び大腸炎・小腸炎・下痢の発現状況を把握し、発現時の対処法（本剤若しくは IPI の投与の中止及び休薬又は薬物治療等）について検討することを目的とする。なお、本剤の固定用量と IPI を併用した場合の安全性情報も収集する。</p> <p>【実施計画】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・調査期間：2018年9月～2021年8月（3年） ・登録期間：2018年9月～2020年8月（2年） ・観察期間：13週間 ・目標症例数：100例（安全性解析対象症例数） ・実施方法：中央登録方式 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間の根拠 <p>本併用療法の投与期間及び有害事象を把握するための期間を鑑み設定した。</p> <p>なお、CA209067試験において併用療法時に発現した「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」に対して対処（本剤若しくは IPI の投与の中止及び休薬又は薬物治療等）を必要とした有害事象の各々79.1%（106/134例）及び80.8%（63/78例）が、併用開始から3カ月以内に発現していることから、観察期間を13週間と設定することで当該事象に対する対処法について検討することが可能と考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・目標症例数の根拠 <p>承認後に本併用療法が適用される推定患者数は、市場調査等の情報から、承認後1年間で約100例と想定されており、対象施設において2年間で収集できる患者を目標症例数とした。また、CA209067試験において、「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」の本剤/IPI投与群における発現割合は、各々56.5%（177/313例）及び38.7%（121/313例）であった。更に、当該事象に対して本剤若しくは IPI の投与の中止及び休薬又は薬物治療等の対処を必要とした「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」の本剤/IPI投与群における発現割合は、各々42.8%（134/313例）及び24.9%（78/313例）であった。これらから勘案すると、各々の事象で43例及び25例程度の対処法が集積されることになる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成する。安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現状の安全性検討事項（大腸炎、小腸炎、重度の下痢、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎）に対する、リスク最小化活動の変更要否について検討を行う。
	<p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査</p> <p>【安全性検討事項】</p>

大腸炎、小腸炎、重度の下痢、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

【目的】

本邦における根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者に対し、本剤及び IPI を併用した場合の製造販売後における副作用（有害事象）、主に肝機能障害及び大腸炎・小腸炎・下痢の発現状況を把握し、発現時の対処法（本剤若しくは IPI の投与の中止及び休薬又は薬物治療等）について検討することを目的とする。なお、本剤の固定用量と IPI を併用した場合の安全性情報も収集する。

【実施計画】

- ・調査期間：2018年9月～2021年2月（2年6カ月）
- ・登録期間：2018年9月～2020年2月（1年6カ月）
- ・観察期間：13週間
- ・目標症例数：120例（安全性解析対象症例数）
- ・実施方法：本調査は中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。

【実施計画の根拠】

・観察期間の根拠

本併用療法の投与期間及び有害事象を把握するための期間を鑑み設定した。なお、臨床試験（ONO-4538-16）において併用療法時に発現した「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」に対して対処（本剤若しくは IPI の投与の中止及び休薬又は薬物治療等）を必要とした有害事象の各々78.0%（71/91例）及び77.1%（37/48例）が、併用開始から3カ月以内に発現していることから、観察期間を13週間と設定することで当該事象に対する対処法について検討することが可能と考える。

・目標症例数の根拠

臨床試験（ONO-4538-16）の全体集団において、「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」の本剤/IPI 投与群における副作用の発現割合は、各々28.0%（153/547例）及び19.2%（105/547例）であった。更に、当該事象に対して本剤若しくは IPI の投与の中止及び休薬又は薬物治療等の対処を必要とした「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」の本剤/IPI 投与群における副作用の発現割合は、各々16.6%（91/547例）及び8.8%（48/547例）であった。これらから勘案すると、各々の事象で19例及び10例程度の対処法が集積されることになる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成する。安全性情報について最終的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

	<p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現状の安全性検討事項（大腸炎、小腸炎、重度の下痢、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎）に対する、リスク最小化活動の変更要否について検討を行う。
<p>がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】 なし</p> <p>【目的】 本剤の製造販売後における副作用（有害事象）全般の発現状況を把握し、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討を行うことを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査期間：2018年11月～2022年<u>8</u>月（3年<u>10</u>カ月） ・登録期間：2018年11月～202<u>1</u>年<u>2</u>月（2年<u>4</u>カ月） ・観察期間：6カ月間 ・目標症例数：100例（安全性解析対象症例数） ・実施方法：本調査は中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間の根拠 臨床試験（ONO-4538-41）において、本剤使用開始後に発現した有害事象の多くは、本剤使用開始後6カ月以内に認められており、本剤使用開始後6カ月以降に明確な増加傾向を示す有害事象は認められていないことから、観察期間を6カ月に設定した。 ・目標症例数の根拠 臨床試験（ONO-4538-41）との比較検討が可能な症例数として、安全性解析対象症例数を100例に設定した。なお、臨床試験で発現した有害事象の中で最も低い頻度は2.90%（1/34例）であるが、100例で2.90%の頻度に対する検出力（少なくとも1例以上の発現が認められる確率）は94.73%であることから、臨床試験で発現した有害事象も検討可能と考える。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成する。安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	<p>プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05）を、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】</p> <p>プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・扁平上皮非小細胞肺癌 <p>実施期間：2013年2月～2020年7月</p> <p>目標症例数（計画時）：35例</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05）での継続症例10例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	<p>プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06）を、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】</p> <p>プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非扁平上皮非小細胞肺癌 <p>実施期間：2013年2月～2020年7月</p> <p>目標症例数（計画時）：76例</p>

	<p>【実施計画の根拠】 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06）での継続症例 29 例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
<p>化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</p>	
	<p>化学療法未治療の根治切除不能なⅢ／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08）を、「根治切除不能な悪性黒色腫」の用法・用量に関する承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2014年3月～2020年6月 目標症例数（計画時）：24例</p> <p>【実施計画の根拠】 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08）での継続症例 14 例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
<p>進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</p>	
	<p>血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした国際共同臨床試験（ONO-4538-03）を、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】 血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2012年10月～2020年6月 目標症例数（計画時）：822例（全体集団として）</p> <p>【実施計画の根拠】 国際共同臨床試験（ONO-4538-03）での継続症例 33 例を対象とする。</p>

	<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
<p>2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</p>	
	<p>治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同臨床試験（ONO-4538-12）を、「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2014年9月～2021年3月</p> <p>目標症例数（計画時）：290例（ただし、必要イベント数を確保するため、最大480例まで集積する）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国際共同臨床試験（ONO-4538-12）での継続症例28例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
<p>進行性又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</p>	
	<p>ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が2レジメンを超えない進行性又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41）を、「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】</p> <p>ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が2レジメンを超えない進行性又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2016年5月～2020年3月</p> <p>目標症例数（計画時）：32例</p>

	<p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41）での継続症例 16 例（2018 年 3 月 14 日現在）を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
<p>フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</p>	
	<p>フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした国際共同臨床試験（ONO-4538-24）を、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】</p> <p>フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2015 年 8 月～2020 年 9 月</p> <p>目標症例数（計画時）：390 例</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国際共同臨床試験（ONO-4538-24）での継続症例 8 例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
<p>フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（2）</p>	
	<p>フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした拡大治験（ONO-4538-24E）を、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】</p>

	<p>フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌に対する本剤の安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2019年3月～2020年5月</p> <p>目標症例数（計画時）：100例</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>拡大治験（ONO-4538-24E）での継続症例50例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
<p>標準治療に不応又は不耐の食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</p>	
	<p>標準治療に不応又は不耐の食道癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-07）を、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】</p> <p>標準治療に不応又は不耐の食道癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2013年11月～2020年11月</p> <p>目標症例数（計画時）：60例</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-07）での継続症例2例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド <u>単剤療法版・併用療法版</u> ）の作成・提供（ <u>単剤療法版：悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、食道癌、併用療法版：悪性黒色腫、腎細胞癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌</u> ）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、膵炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加〔造血器腫瘍〕、腫瘍出血、瘻孔</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 ・納入時にMRが提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>販売開始後毎月及び調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>	
患者向け資材（オブジーボによる治療を受ける方へ）の作成・提供	

【安全性検討事項】

間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）

【目的】

本剤の安全性に関する包括的な情報、副作用の注意喚起及び早期検出のための情報等を提供する。

【具体的な方法】

- ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。
- ・納入時にMRが提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（根治切除不能な悪性黒色腫）	該当せず	販売開始6カ月後	終了	作成済（2015年5月提出）
市販直後調査（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）	該当せず	「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の承認取得日から6カ月後	終了	作成済（2016年8月提出）
市販直後調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）	該当せず	「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の承認取得日から6カ月後	終了	作成済（2017年4月提出）
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	製造販売承認日以降14カ月時点の調査票回収症例（推定200例）/製造販売承認日から販売開始30カ月後までに登録された全症例（推定約1,700例）	安全性定期報告時 製造販売承認取得14カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成済（2018年3月提出） 最終報告時（2020年5月）
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	1,000例	安全性定期報告時 調査開始後12カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成済（2018年3月提出） 最終報告時（2020年1月）
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	500例	安全性定期報告時 調査開始後11カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成済（2019年4月提出） 最終報告作成時（2020年5月）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	250 例	安全性定期報告時 調査開始後 13 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告時 (2020 年 8 月) 最終報告作成時 (2021 年 12 月)
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	400 例	安全性定期報告時 調査開始後 15 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成済（2019 年 4 月提出） 最終報告作成時 (2020 年 5 月)
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査	500 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	終了	作成済（2020 年 3 月提出）
市販直後調査（根治切除不能な悪性黒色腫（IPI との併用））	該当せず	「根治切除不能な悪性黒色腫（IPI との併用）」の承認取得日から 6 カ月後	終了	作成済（2019 年 1 月提出）
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査	100 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	最終報告作成時 (2022 年 10 月)
市販直後調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（IPI との併用））	該当せず	「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（IPI との併用）」の承認取得日から 6 カ月後	終了	作成済（2019 年 4 月提出）
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査	120 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	最終報告作成時 (2022 年 1 月)

査				
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査	100 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	最終報告作成時 (2023 年 8 月)
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	35 例	試験終了時及び安全性定期報告作成時	終了	作成済 (2019 年 9 月提出)
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (扁平上皮癌) 患者を対象とした製造販売後臨床試験	35 例	報告書作成時 (試験終了時)	実施中	報告書作成時 (2020 年 12 月)
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く) 患者を対象とした製造販売後臨床試験	76 例	報告書作成時 (試験終了時)	実施中	報告書作成時 (2020 年 12 月)
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	24 例	報告書作成時 (試験終了時)	実施中	報告書作成時 (2020 年 6 月)
2 つの用法・用量における根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	36 例	報告書作成時 (試験終了時)	終了	作成済 (2019 年 9 月提出)
進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	822 例 (全体集団として)	報告書作成時 (試験終了時)	実施中	報告書作成時 (2020 年 11 月)
再発又は難治性の	15 例	報告書作成時 (試	終了	作成済 (2019 年

古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした製造販売後臨床試験		試験終了時)		9月提出)
2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	493例(全体集団として)	報告書作成時(試験終了時)	実施中	報告書作成時(2021年5月)
進行性又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	32例	報告書作成時(試験終了時)	実施中	報告書作成時(2020年8月)
フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	390例	報告書作成時(試験終了時)	実施中	報告書作成時(2021年10月)
フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(2)	100例	報告書作成時(試験終了時)	実施中	報告書作成時(2021年5月)
標準治療に不応又は不耐の食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	60例	報告書作成時(試験終了時)	実施中	報告書作成時(2020年12月)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	製造販売承認日以降 14 カ月時点の調査票回収症例（推定 200 例）/製造販売承認日から販売開始 30 カ月後までに登録された全症例（推定約 1,700 例）	安全性定期報告時 製造販売承認取得 14 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成済（2018 年 3 月提出） 最終報告時（2020 年 5 月）
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	1,000 例	安全性定期報告時 調査開始後 12 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成済（2018 年 3 月提出） 最終報告時（2020 年 1 月）
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	500 例	安全性定期報告時 調査開始後 11 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成済（2019 年 4 月提出） 最終報告作成時（2020 年 5 月）
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	250 例	安全性定期報告時 調査開始後 13 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告時（2020 年 8 月） 最終報告作成時（2021 年 12 月）
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	400 例	安全性定期報告時 調査開始後 15 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成済（2019 年 4 月提出） 最終報告作成時（2020 年 5 月）

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査	500 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	終了	作成済（2020 年 3 月提出）
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	35 例	試験終了時及び安全性定期報告作成時	終了	作成済（2019 年 9 月提出）
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験	35 例	報告書作成時（試験終了時）	実施中	報告書作成時 （2020 年 12 月）
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験	76 例	報告書作成時（試験終了時）	実施中	報告書作成時 （2020 年 12 月）
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	24 例	報告書作成時（試験終了時）	実施中	報告書作成時 （2020 年 6 月）
2 つの用法・用量における根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	36 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2019 年 9 月提出）
進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	822 例（全体集団として）	報告書作成時（試験終了時）	実施中	報告書作成時 （2020 年 11 月）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	15 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2019 年 9 月提出）
2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	493 例（全体集団として）	報告書作成時（試験終了時）	実施中	報告書作成時（2021 年 5 月）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (根治切除不能な悪性黒色腫)	販売開始 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)	「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の承認取得日から 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)	「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の承認取得日から 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (根治切除不能な悪性黒色腫 (IPI との併用))	「根治切除不能な悪性黒色腫 (IPI との併用)」の承認取得日から 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (IPI との併用))	「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (IPI との併用)」の承認取得日から 6 カ月後	終了
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド <u>単剤療法版・併用療法版</u>) の作成と提供 (<u>単剤療法版：悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、併用療法版：悪性黒色腫、腎細胞癌、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌</u>)	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材 (オブジーボによる治療を受ける方へ) の作成・提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
劇症 1 型糖尿病に関する適正使用のお願いの作成・提供	—	終了
適正使用のお願い (オブジーボ)	—	終了

の適正使用について) の作成・ 提供		
-----------------------	--	--